

報告①

新鮮凍結血漿の使用状況と その患者予後の検証の ための多施設共同研究

広島県合同輸血療法委員会

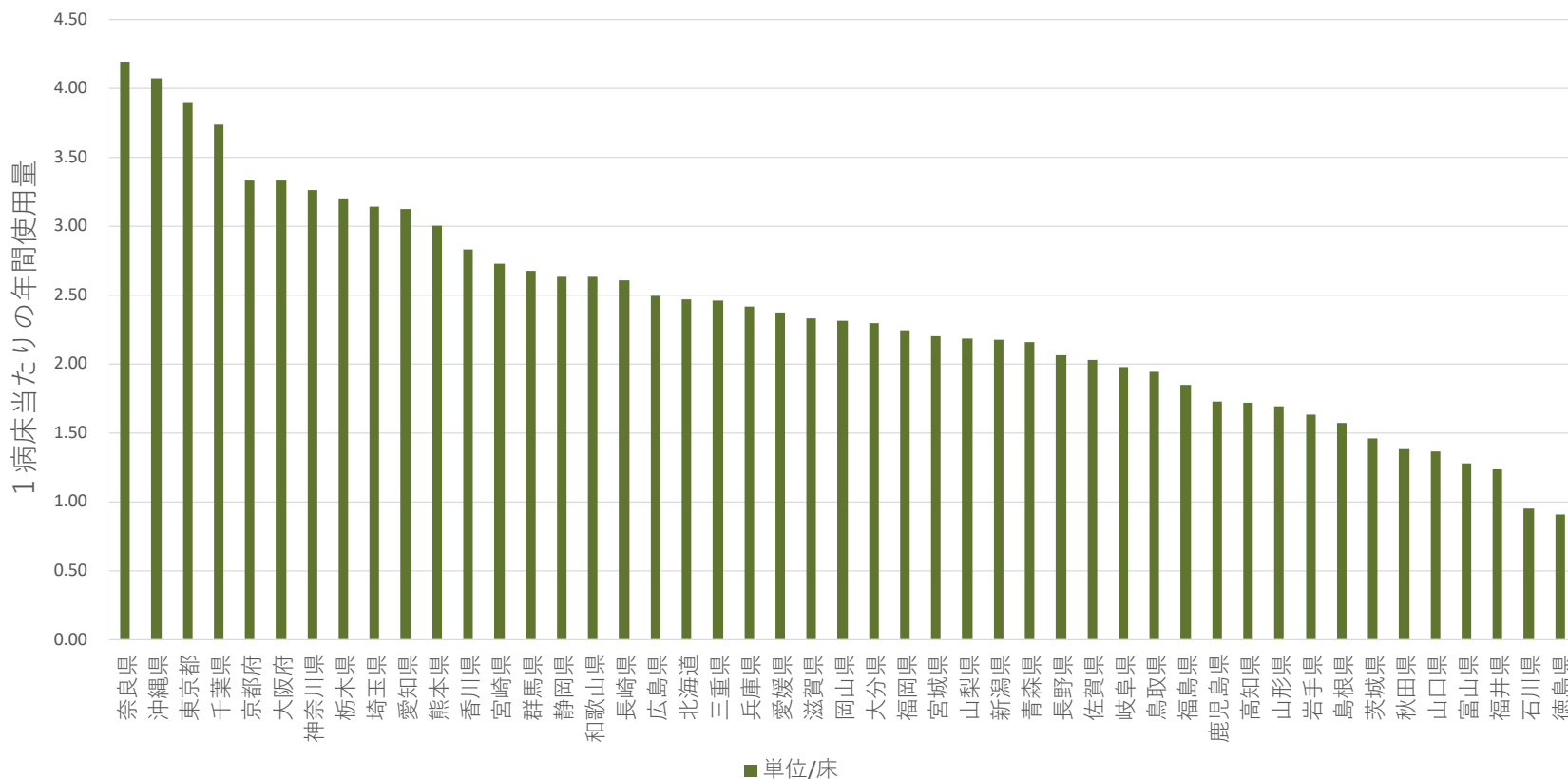
広島大学病院輸血部

藤井 輝久

広島県のFFP使用量は平均より上

最小県の2.5倍以上

図15 都道府県別年間血漿製剤使用量（2015年）



新鮮凍結血漿の使用状況と その患者予後のための多施設共同研究に決定

FFP輸血状況登録票

登録番号	患者		FFP 輸血				FFP輸血前凝固検査			
	年齢	性別 M/F	基礎疾患名	開始日 (年/月/日)	周術期の使用	周術期の場合 その術式	目的	PT		Fib (mg/dL)
								%	INR	

調査項目		記入要領
①	登録番号	リストから登録番号(施設ごとの連番)を選択する。同一患者を再登録する場合、同じ患者であることが分かるように、上記の登録番号を再度選択する。
患者	② 年齢	半角数字で記入する。
	③ 性別 M/F	リストから、男性はM、女性はFを選択する。
	④ 基礎疾患名	FFP輸血が必要となった主病名を記入する。
FFP 輸血	⑤ 開始日(年/月/日)	半角英数字で、月/日を入力。⇒自動的に西暦表示になる。
	⑥ 周術期の使用	リストから○/×を選択する。
	⑦ 周術期の場合 その術式	⑥で「○」を選択(輸血が周術期)の場合、リスト(Kコード-手術名)から術式を選択する。⑥で「×」を選択(非手術)の場合、記入不要。
	⑧ 目的	リストから選択する。該当する選択肢がない場合、FFP輸血の目的を自由に記入する(空欄不可)。
FFP 輸血前 凝固検査	⑨ PT	FFP輸血前にPTを測定している場合、%、INRを選択の上、検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑩ APTT	FFP輸血前にAPTTを測定している場合、検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑪ Fib	FFP輸血前にフィブリノーゲンを測定している場合、検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
輸血量	⑫ FFP(U)	FFP輸血量(単位:ユニット)を記載する。連日輸血の場合、総量を記入する。
	⑬ RBC(U)	赤血球輸血量(自己血輸血を含む)(単位:ユニット)を記入する。当該輸血がない場合、「0(ゼロ)」を記入する。
	⑭ FFP/RBC	自動計算のため、記入不要。
FFP 輸血後	⑮ PT	FFP輸血後にPTを測定している場合、%、INRを選択の上、輸血後直近の検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑯ APTT	FFP輸血後にAPTTを測定している場合、輸血後直近の検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑰ Fib	FFP輸血後にフィブリノーゲンを測定している場合、輸血後直近の検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑱ FFP輸血日数(日)	FFP輸血が単日の場合は1、連日の場合はその日数を記入する。
	⑲ 合併症	合併症が認められる場合、記入する(複数可)。ない場合は「なし」を選択する。
	⑳ 輸血開始28日後生存	輸血開始28日後の患者の生存について、リストから○又は×を選択する。
	生(退院)の場合 退院日(年/月/日)	㉔で「○」を選択の場合、退院していれば、退院年月日を半角英数字で、月/日を入力。⇒自動的に西暦表示になる。空欄可
	死の場合 死亡日(年/月/日)	㉔で「×」を選択の場合、死亡年月日を半角英数字で、月/日を入力。⇒自動的に西暦表示になる。空欄可

成果を報告

- 2019年 第67回日本輸血・細胞治療学会 (熊本) で発表 (口演)

会期
2019年5月23日(木)-25日(土)

会場
ホテル日航熊本
くまもと県民交流館パレア
鶴屋ホール

総会長
米村 雄士
熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

最良の
輸血・細胞治療をめざして:
次世代へのメッセージ



背景

- 「平成28年版血液事業報告」によると、日本では新鮮凍結血漿(FFP)の使用量が欧米に比べて多く、さらに都道府県毎では、最大で約4倍の格差（広島県は最小県の約2.5倍）があることから、適正化のさらなる推進が必要である。
- 広島県合同輸血療法委員会が実施した「輸血療法に関する実態調査」の結果では、近年の血漿製剤の使用量は減少しているものの下げ止まりであることが示されている。
- 様々な血液製剤使用量調査は、単に使用量の増減をみたものが多く、「必要な患者に必要な量」のFFPが使用されているか、県内のFFPの使用が適正化の方向に向かっているのか、不明な状態である。
- その疑問点を明らかにするために、本委員会は平成29年度より広島県内のFFPの使用の実態と、使用された患者の予後について多施設共同の前向き観察研究を開始した。

方法

- 本委員会の委員が在籍している17実施機関において、各施設の倫理委員会の承認日から1年間にFFPの投与を受けた患者を対象とした。対象者の同意取得は各施設の倫理委員会に定めた方法で取得した。
- 対象者の診療録より、①年齢、②性別、③ (FFP投与の理由となった)病名、④使用開始日及び投与日数、⑤使用が周術期か否か、⑥使用目的、⑦投与量、⑧使用前後の凝固検査値(PT, APTT, Fibrinogen)、⑨赤血球輸血の有無とその量、⑩使用初日から28日後の生存の有無 を抽出し、専用の登録票に記入。各施設で連結可能匿名化した後、各登録票を解析施設である広島大学病院へ送付。
- 広島大学病院で自施設及び提供元機関からの登録票を集計・解析した。

定義

• 症例数・輸血エピソード数

- 症例数はFFP輸血を受けた実患者数、輸血エピソード数はFFP輸血に至った病態・事象の数。（例：同一患者でもFFP輸血の理由が違う など）
- 病態・事象が同じでも、丸2日以上空いた場合には、別の輸血エピソードとした。

• 周術期の使用

- 原則は術前（術日）から術翌日までの使用とした。但し、術後2日目以降でも使用目的・契機が手術にある場合は「**周術期の使用**」とした。

• 輸血の理由

- 赤血球輸血が10単位以上を「**大量輸血**」と定義した。
- 輸血前にPT, APTT, フィブリノゲンいずれも測定していないもの、旧「血液製剤の使用指針」に記載されているトリガー値のいずれにも当てはまらないもの、大量輸血時の使用でないもの、これら全て「**予防的輸血**」とした。

参加施設及び登録症例数 (2019.3末現在)

施設名	協力の可否	登録症例数	輸血エピソード数
広島大学病院	○	317	424
広島赤十字・原爆病院	○	95	100
広島市立広島市民病院	○	100	100
福山市民病院	○	241	293
市立三次中央病院	○	27	27
庄原赤十字病院	○	9	9
広島市立安佐市民病院	○	22	22
呉医療センター	×	-	-
厚生連広島総合病院	○	41	42
県立広島病院	○	22	22
厚生連尾道総合病院	○	48	49
東広島医療センター	○	114	114
呉共済病院	○	20	20
中国中央病院	×	-	-
福山医療センター	○	16	29
尾道市立市民病院	○	28	28
広島西医療センター	○	6	11
合計		1106	1290

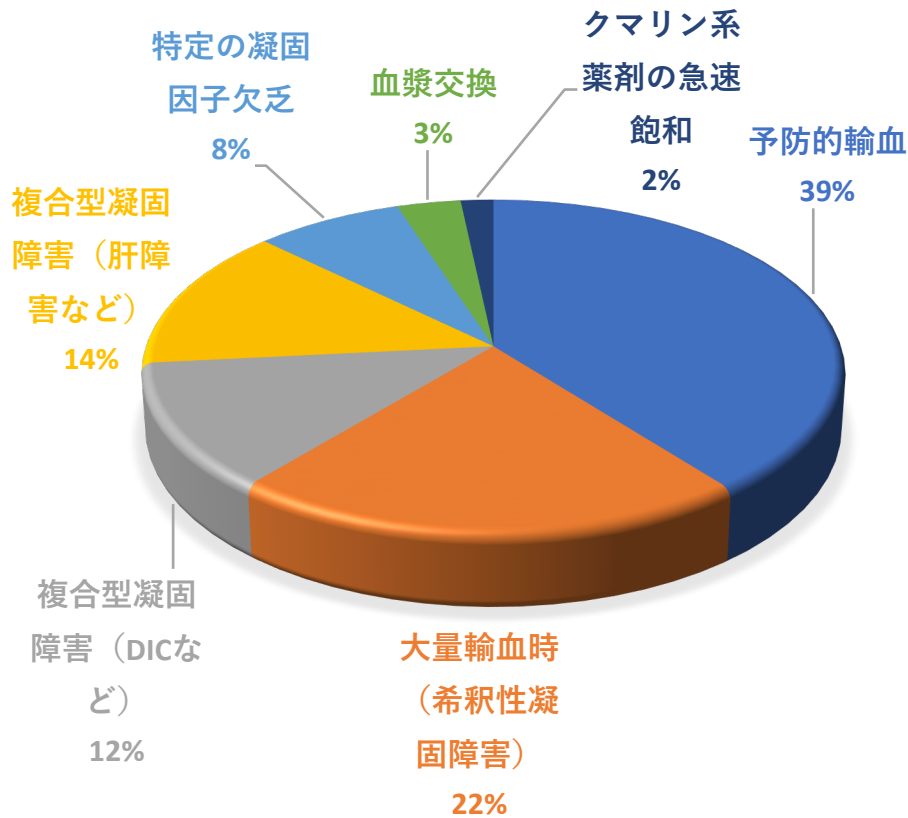
登録症例の概要

症例					
症例数		1106症例			
性別		男性 735	女性 370	不明	1
年齢 (歳) *1		70 (0-99)			
生存*2		生存 896	死亡 177	不明	33
輸血エピソード					
件数		1290			
周術期の使用		734			
輸血前検査件数		PT 1174	APTT 1106	Fib. 880	
輸血前検査値*3	PT-INR	1.30 (0.40 - >20.0)			
	APTT(秒)	37.2 (17.0 - >240)			
	Fib. (mg/dl)	199.0 (<20 - 965.0)			
FFP	輸血量 (単位)	6 (1 - 428)			
	日数	3 (1 - 23)			
RBC輸血件数*4		954			
輸血後検査値*3	PT-INR	1.41 (0.20 - >20.0)			
	APTT(秒)	43.4 (19.1 - >240)			
	Fib. (mg/dl)	256.2 (<20 - 1023.0)			
28日後生存		生存 1024	死亡 233	不明	33

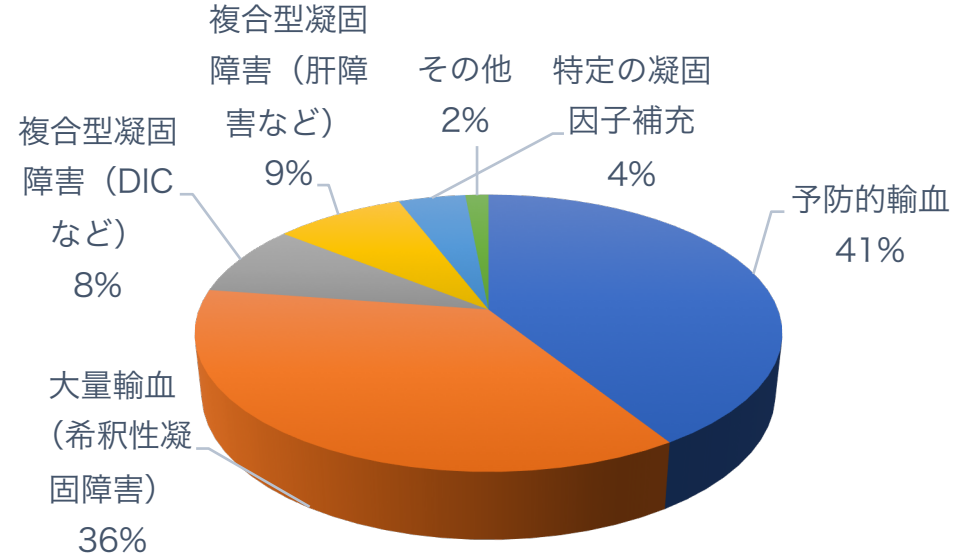
*1 FFP初回輸血時 *2 2019年3月時点 *3 中央値 (最小-最大) *4 不明が28

結果：使用理由

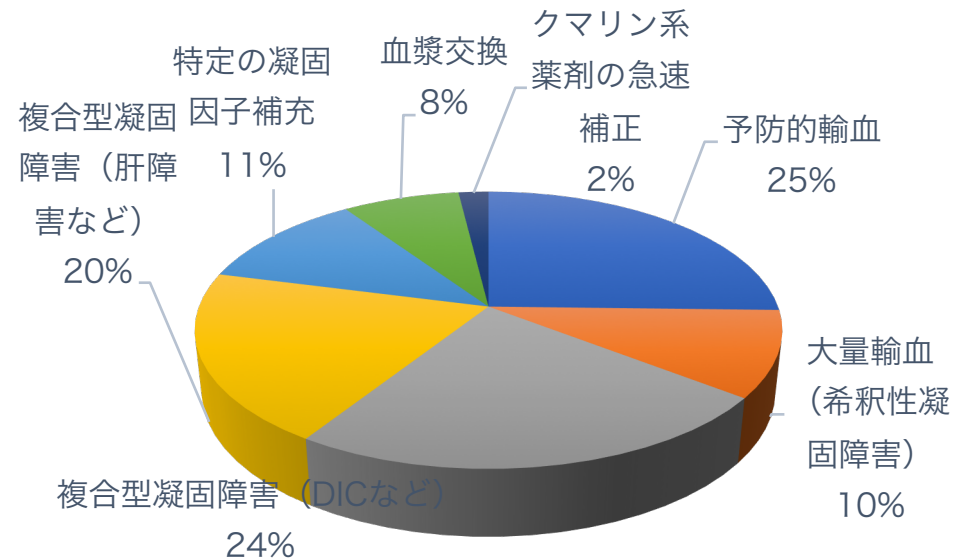
全体



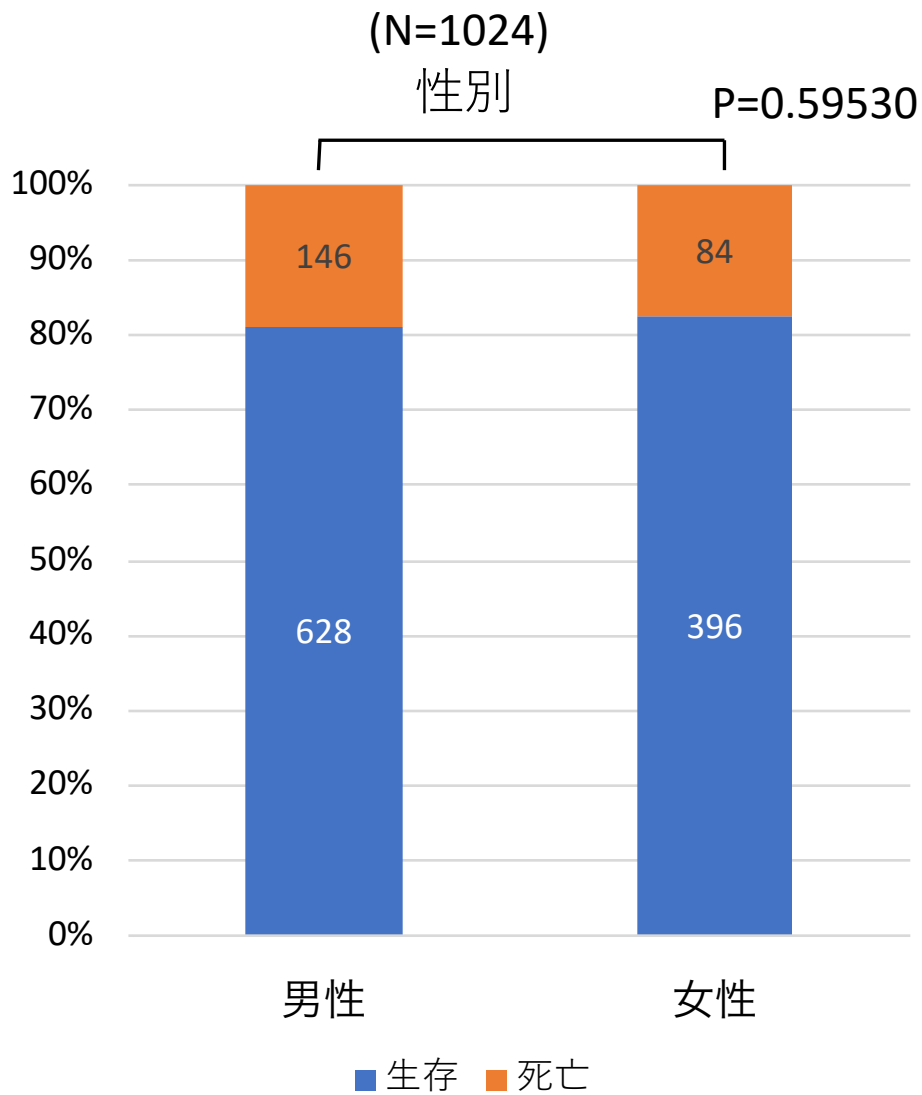
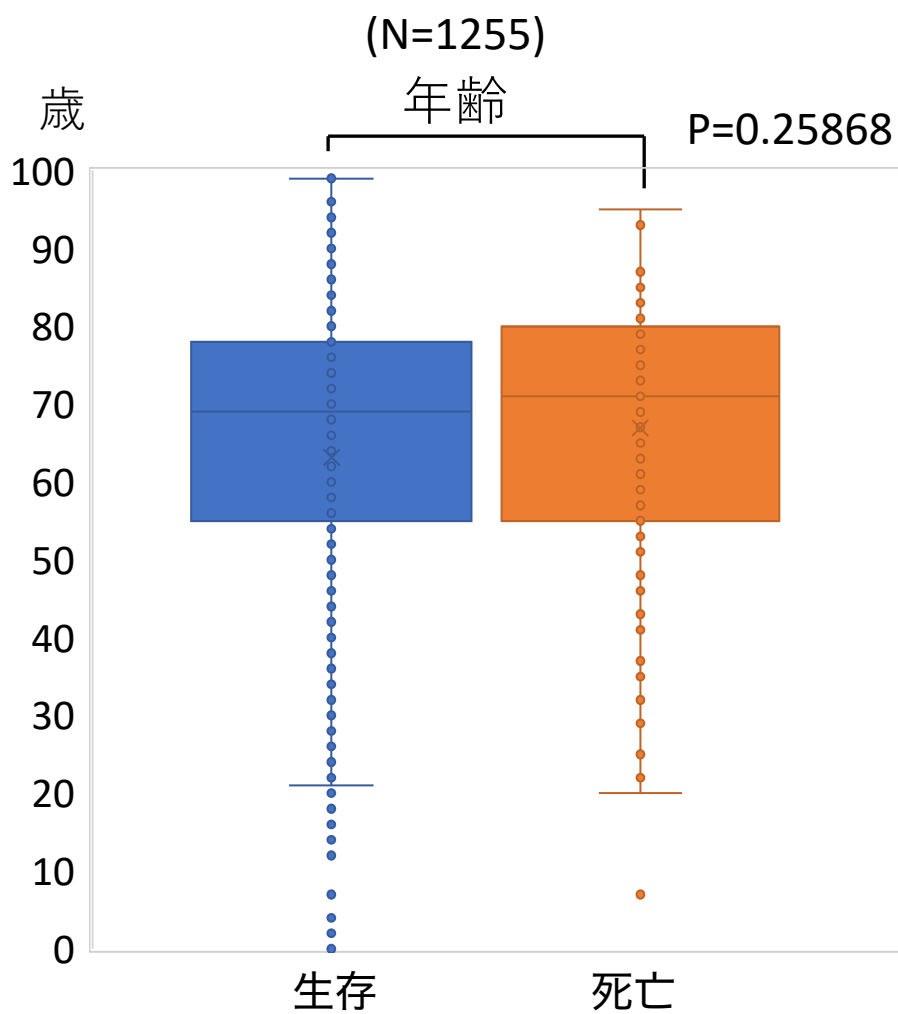
周術期 (N=734)



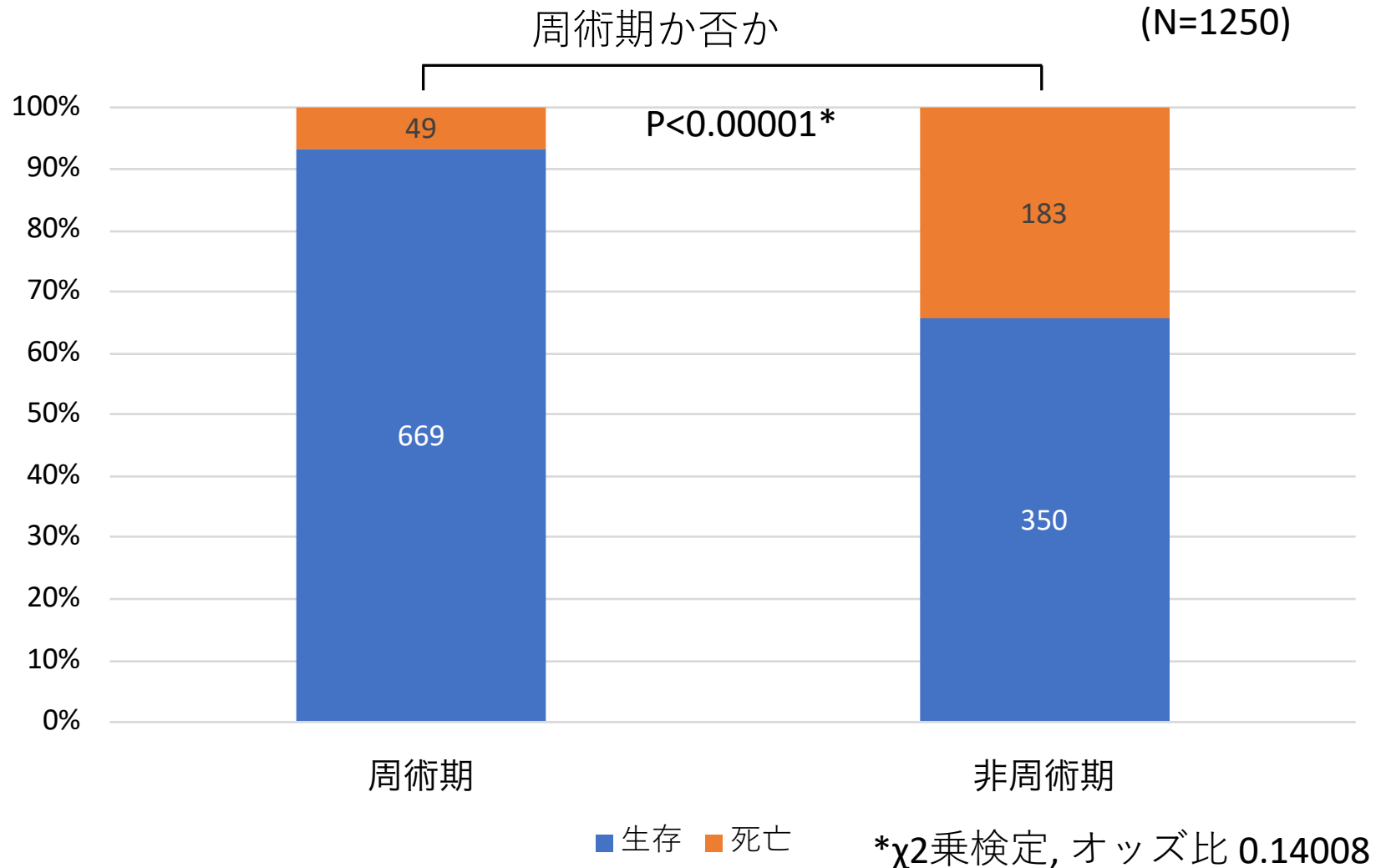
非周術期 (N=556)



結果：予後における比較

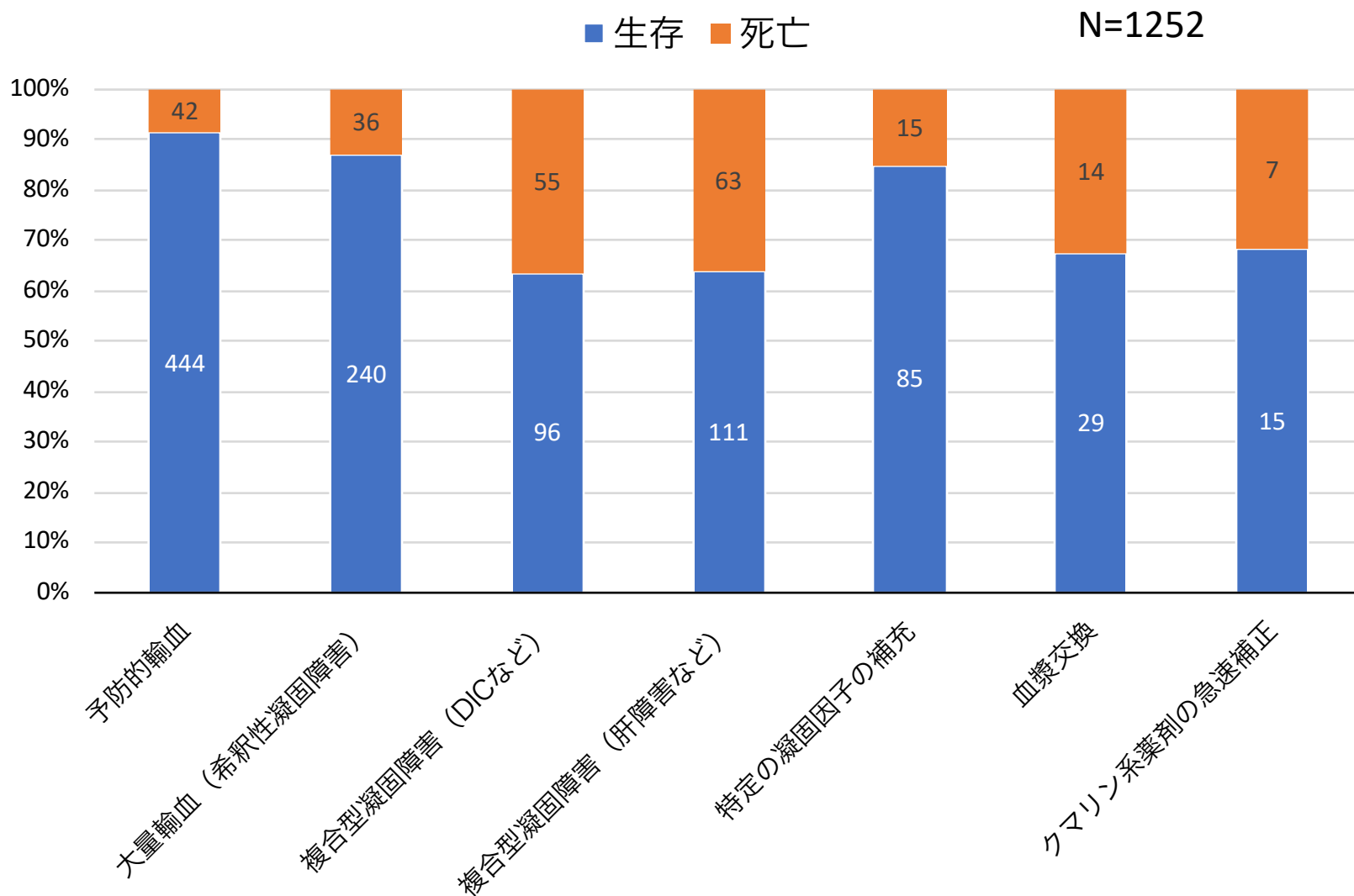


結果：予後の比較



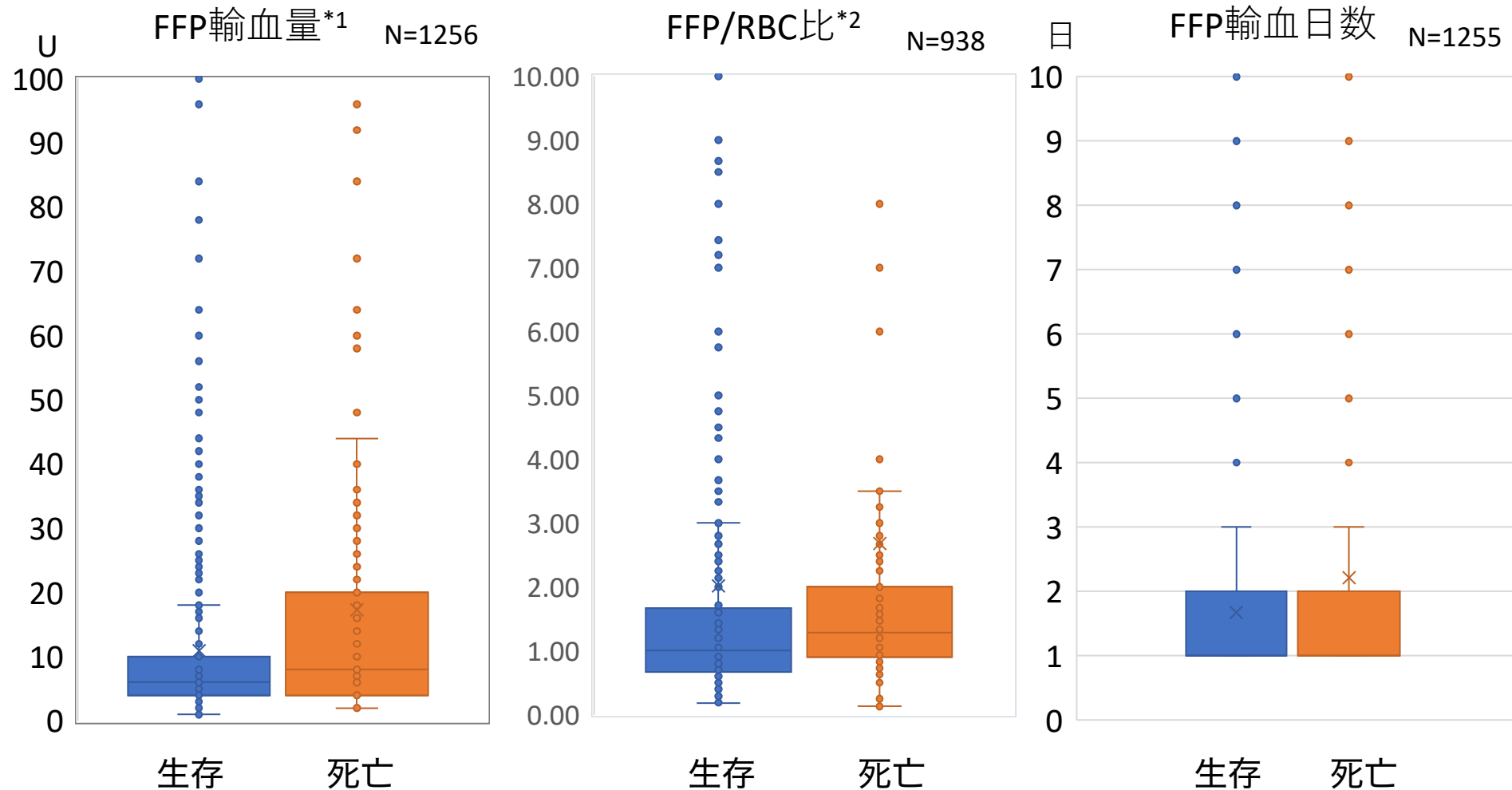
結果：理由別予後

・ 予防的輸血、大量輸血時、特定の凝固因子補充は、他の使用理由に比べて、有意に生存率が高い P<0.00001*



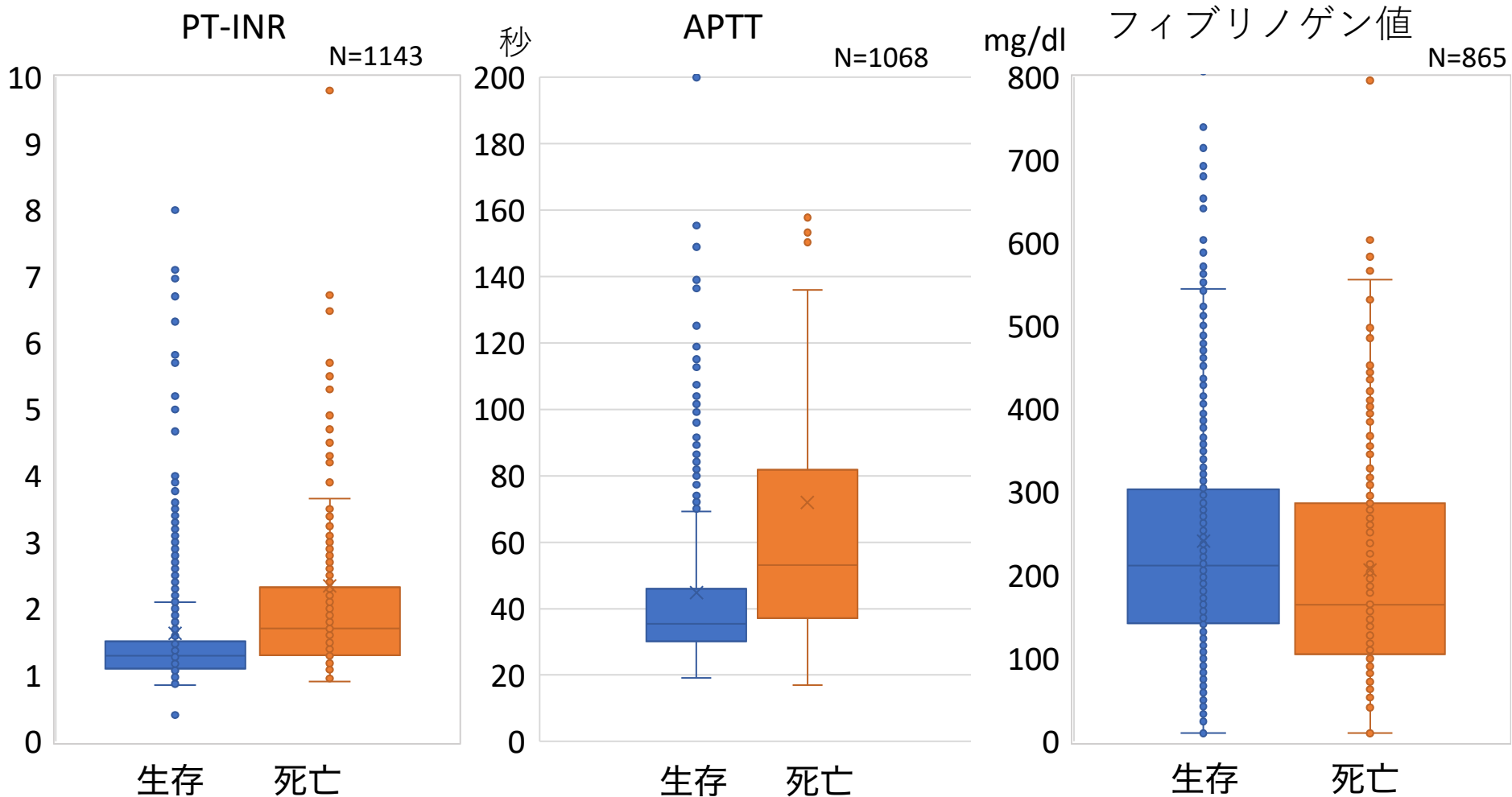
結果：FFP輸血と予後の関係

・生存例では死亡例に比べて、FFP輸血量が少なく、FFP/RBC比が低く、輸血日数が少ない（Man-Whitney's U test, ^{*1}p<0.00001, ^{*2}p<0.0001, ^{*3}p<0.00001）



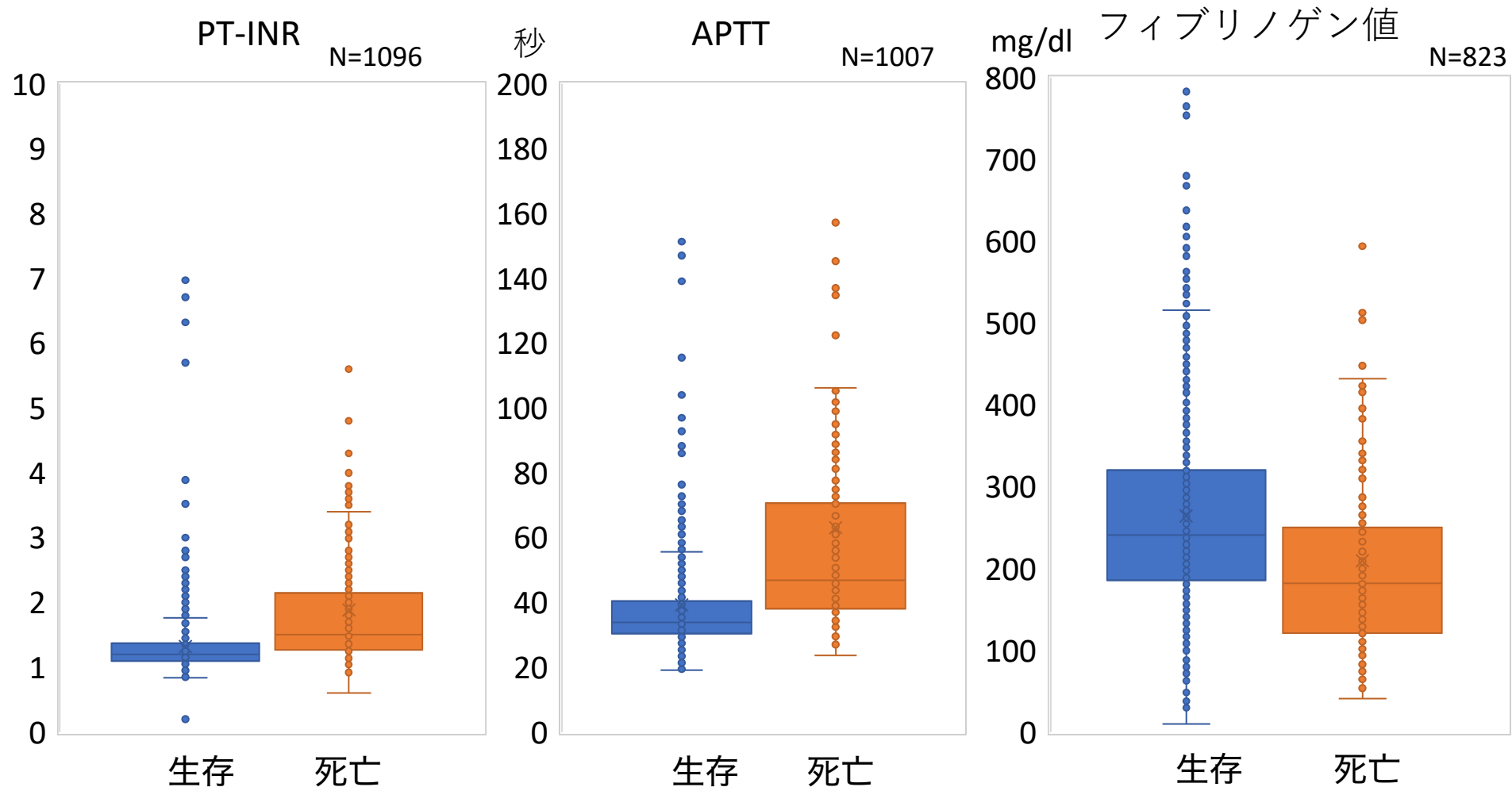
結果：輸血前検査値と予後の関係

・生存例では死亡例に比べて、PT-INRが低く、APTTが短く、フィブリノゲン値が高い（Man-Whitney's U test, ^{*1}p<0.00001, ^{*2}p<0.01, ^{*3}p<0.00001）



結果：輸血後検査値と予後の関係

・生存例では死亡例に比べて、PT-INRが低く、APTTが短く、フィブリノゲン値が高い (Man-Whitney's U test, ^{*1~3} p<0.00001)



現在も解析中ではありますが……

- 「予防的輸血」と判断するケースの中に、凝固系検査を測定していないことが含まれるが、そのようなケースは意外に多い。また行っているにもかかわらずその値を見ずに（知らずに）輸血している可能性が高い。
- 「予防的輸血」の頻度が高い周術期輸血の方が予後がよいので、大量出血時には早期にFFP:RBC比を1以上で輸血を行うといったMassive transfusion protocolの有効性を支持する結果になっている。⇒**これが次に繋がる？**
- 一方で、予後が悪いと判断され、もともと手術にならない患者も非周術期例には含まれる。

今後の予定

- 2019年末までに、全施設の登録期間を終了→最終的なデータ解析
- 2020年には、論文化（2017年に行ったFFPに関するアンケート調査も含めて）

これだけだった
かな？



去年は検査技師WGと看護師WGも作る予定としていた…

平成29年度血液製剤使用適正化方策調査研究事業

県内の新鮮凍結血漿使用適正化を見据えた使用状況と患者予後の検証

17施設共同の前向き観察研究を開始し、研究途中であるが新鮮凍結血漿(以下、FFP)の適正使用を推進するためのエビデンスと成り得ることを示すとともに、そのエビデンスの活用方策を整理し、次年度以降の活動につなげた。

研究の背景	研究成果					
<p>○ FFPは、単なる使用者の経験に基づき適応等が決定されることが多いとされている。</p> <p>○ FFPの既報では、エビデンスが不十分で、「血液製剤の使用指針」においても、PT, APTT, fibrinogenが参考値となった。</p> <p>○ 広島県では最小県に比べて、病床ベースで2.5倍FFPの使用量が多い。</p> <p>○ 単に使用量の増減や対象疾患を絞った調査が多く、「必要な患者に必要な量」のFFPが使われているか、県内のFFPの使用が適正化の方向に向かっているか、不明な状態。</p> <p>○ 患者背景及び予後等を考慮したうえで、使用量の適切性を判断することが重要。</p> <p>○ FFPの使用状況の把握と使用法の改善を目的とした前向き観察研究を実施し、エビデンスを構築する。</p> <p>○ 研修会等を通じて、指針と現場の乖離状況の把握及び使用適正化に向けた課題抽出を行う。</p>	<p><u>前向き観察研究(17施設共同研究)</u></p> <p>○ 各施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施(222件, 184例(平成30年3月末現在))。</p> <p>○ 診療録からデータを抽出するため、アンケート調査より実臨床を反映。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血前に凝固検査が行われていないもの、赤血球輸血が10単位未満のものなど、使用根拠が不明な「予防的輸血」は、アンケート調査より多く全体の30%に及んだ。 ・ 使用理由として、アンケート調査ではDICとの回答が多かったが前向き研究では少なく、DIC診断基準が周知されていない可能性を示唆。 <p>○ FFP輸血28日後の予後について、周術期に凝固異常が起こる前に「予防的に」FFP輸血を実施することが功を奏している可能性を示唆。</p>	<p><u>活用方策</u></p> <p>○ 症例数1,000例を確保し、術式又は診療科によるFFP使用量及びFFP/RBC比の差異などを明らかにする。</p> <p>○ FFPの適正使用を推進するための貴重なエビデンスとすることは勿論、研究を実施すること自体が、凝固検査及び輸血の有効性の評価の実施促進につながる。</p> <p>日本輸血・細胞治療学会で発表</p>				
	<p><u>指針との乖離状況の把握及び課題抽出</u></p> <p>○ 県内では、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 365日24時間体制の凝固検査 ・ 輸血の有効性の評価 ・ 製剤の取扱い <p>を含めた輸血がまだまだ適正に実施されていない。</p> <p>○ 臨床検査技師及び看護師の役割が重要となるため、同職種による輸血に関するワーキンググループ(以下、WG)の立上げが必要。</p>	<p>検査室と輸血現場のコミュニケーションの向上</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="1130 1063 1188 1249">検査技師WG</td> <td data-bbox="1188 1063 1429 1249"> <ul style="list-style-type: none"> ・ 凝固検査の体制整備 ・ 検査データの標準化 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1130 1249 1188 1392">看護師WG</td> <td data-bbox="1188 1249 1429 1392"> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤の取扱い ・ 副反応発生時の対応等のブラッシュアップ </td> </tr> </table> <p>エビデンスに基づく安全で有効な輸血医療の実践</p>	検査技師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 凝固検査の体制整備 ・ 検査データの標準化 	看護師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤の取扱い ・ 副反応発生時の対応等のブラッシュアップ
検査技師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 凝固検査の体制整備 ・ 検査データの標準化 					
看護師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤の取扱い ・ 副反応発生時の対応等のブラッシュアップ 					

臨床検査技師WG結成

臨床検査技師WG班員

氏名	医療機関	職名
藤井 明美	県立広島病院	副技師長
関藤 真由美	広島市立安佐市民病院	主任技師
庄野 三郎	東広島医療センター	医化学主任
宗本 聖	呉共済病院	臨床検査技師
佐藤 知義*	庄原赤十字病院	検査技術課長

- 看護師は、これから。
- ワーキンググループではなく、今後継続的に研修や様々な取り組みを行う上で、「小委員会」と改名する。
- 学会認定臨床輸血看護師・アフェレーシスナースをを中心に声かけを行い、今年には結成予定。